

127
Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference C317-00-31	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/JP00/06045	International filing date (day/month/year) 06 September 2000 (06.09.00)	Priority date (day/month/year) 09 September 1999 (09.09.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C12M 1/00, C12N 15/87		
Applicant CENTER FOR ADVANCED SCIENCE AND TECHNOLOGY INCUBATION, LTD.		

- This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
- This REPORT consists of a total of 4 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

 These annexes consist of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 04 April 2001 (04.04.01)	Date of completion of this report 11 July 2001 (11.07.2001)
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP00/06045

I. Basis of the report

1. With regard to the **elements** of the international application:*

- ☒ the international application as originally filed
- ☐ the description:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the claims:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the drawings:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item. These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

present application could not be deduced easily by a person skilled in the art. Document 1 discloses a process and device for cell operation whereby, when infusing calcium cations into cells, a solution of calcium chloride is put into a microcapillary (1), and on applying a pulsed voltage calcium ions migrate from the microcapillary electrode (1) inside the cell sample (2) and anions such as chloride ions migrate from the cell sample (2) into the microcapillary (1). (see, e.g., paragraph [0015]).

Therefore, Document 1 discloses application of a stimulus to calcium ions and piercing of the membrane by means of electricity, via calcium ions, and not direct electrical stimulation of the membrane. Moreover, electricity is also selected as an example of stimulation in the description of the present application.

Claims 1-2, 4-6, 13-15, 18-20, 22 and 23

Document 2 discloses damage to a cell membrane, opening a hole, by exposing a photosensitizing agent to laser light.

In the written reply, the applicant states that Document 2 does not disclose application of a stimulus to a denatured membrane via a member; however, in normal optical scope mode, as the applicant states in the written reply, the laser light source shines light on a 117x170 micron rectangle and the quantity of light can be controlled by filter selection. Moreover, a membrane disrupting member, support and patch electrode presented as an example of stimulus transmitting member on page 6 of the present description are disclosed in a drawing in Document 2 (see Fig. 1). Therefore, Document 2 also discloses stimulation of a denatured membrane via a member.

Claims 7, 10-12, 16, 21, 25, 26, 26, 30 and 31

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PC/JP 00/06045

The inventions set forth in the above claims involve an inventive step relative to Documents 1-5 cited in the international search report. Documents 1-5 do not disclose piercing at least part of a membrane by using a photo-catalyst, and a person skilled in the art could not easily deduce this feature from Documents 1-5.

P C T

国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)
〔PCT36条及びPCT規則70〕

REC'D 03 AUG 2001

WIPO

PCT

出願人又は代理人 の書類記号 C 3 1 7 - 0 0 - 3 1	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知（様式PCT/ IPEA/416）を参照すること。	
国際出願番号 PCT/J P 0 0 / 0 6 0 4 5	国際出願日 (日.月.年) 0 6 . 0 9 . 0 0	優先日 (日.月.年) 0 9 . 0 9 . 9 9
国際特許分類 (IPC) Int.Cl ⁷ C 1 2 M 1 / 0 0 , C 1 2 N 1 5 / 8 7		
出願人 (氏名又は名称) 株式会社先端科学技術インキュベーションセンター		

1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条（PCT36条）の規定に従い送付する。
2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 3 ページからなる。
- ☐ この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び／又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び／又は図面も添付されている。
(PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照)
この附属書類は、全部で ページである。
3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。
- I ☒ 国際予備審査報告の基礎
- II ☐ 優先権
- III ☐ 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成
- IV ☐ 発明の単一性の欠如
- V ☒ PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明
- VI ☐ ある種の引用文献
- VII ☐ 国際出願の不備
- VIII ☐ 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 0 4 . 0 4 . 0 1	国際予備審査報告を作成した日 1 1 . 0 7 . 0 1	
名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/J P) 郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 新見 浩一 電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 8 8	4 N 9 8 3 9

様式PCT/IPEA/409 (表紙) (1998年7月)

I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。
PCT規則70.16, 70.17)

☒ 出願時の国際出願書類

- ☐ 明細書 第 _____ ページ、 出願時に提出されたもの
明細書 第 _____ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
明細書 第 _____ ページ、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 請求の範囲 第 _____ 項、 出願時に提出されたもの
請求の範囲 第 _____ 項、 PCT19条の規定に基づき補正されたもの
請求の範囲 第 _____ 項、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
請求の範囲 第 _____ 項、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 図面 第 _____ ページ/図、 出願時に提出されたもの
図面 第 _____ ページ/図、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
図面 第 _____ ページ/図、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 出願時に提出されたもの
明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である _____ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表
☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった
☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

- ☐ 明細書 第 _____ ページ
☐ 請求の範囲 第 _____ 項
☐ 図面 図面の第 _____ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならない、本報告に添付する。)

V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性 (N)	請求の範囲	7, 10-12, 16, 21, 25, 26, 30, 31	有
	請求の範囲	1-6, 8, 9, 13-15, 17-20, 22-24, 27-29	無
進歩性 (IS)	請求の範囲	7, 10-12, 16, 21, 25, 26, 30, 31	有
	請求の範囲	1-6, 8, 9, 13-15, 17-20, 22-24, 27-29	無
産業上の利用可能性 (IA)	請求の範囲	1-31	有
	請求の範囲		無

2. 文献及び説明 (PCT規則70.7)

文献1: JP 8-322548 A (株式会社ニコン) 10.12月.1996 (10.12.96)

文献2: Saito T., et. al., Light dose and time dependency of photodynamic cell membrane damage, Photochem Photobiol (1998), Vol. 68, No. 5, p. 745-748

文献3: 喜多山 篤 等, 電気穿孔法によるバクテリアへのDNAの導入, ケミカル・エンジニアリング (1990), 第35巻, 第12号, p. 944-948, 978

文献4: 木村信夫等, レーザー式セルフプロセッサの開発, O plus E (1989), 第113号, p. 100-103

文献5: 粕谷敬宏等, レーザー細胞手術による遺伝子移入, レーザー研究(1987), 第15巻, 第8号 p. 624-635

【請求の範囲 1-5, 8, 9, 13, 14, 17-19, 24, 27-29について】

出願人は答弁書において、引用文献1は、電氣的に膜穿孔を行うものであり電気を直接膜に付与することから、本願発明の構成は引用文献1に記載されておらず、本願発明は当業者が容易に想到しえない旨主張している。引用文献1には、細胞内に正イオンであるカルシウムイオンを注入する場合には、微小キャピラリー1に塩化カルシウムを含む溶液を入れておき、パルス電圧をかけると、微小キャピラリー電極1から細胞試料2内にカルシウムイオンが移動し、一方、細胞試料2からは負イオンである塩素イオン等が微小キャピラリー1内に移動する細胞操作方法、装置（要すれば【0015】参照）が記載されている。

したがって、引用文献1にはカルシウムイオンに刺激を与え、カルシウムイオンを介して電気による膜穿孔をおこなう旨記載されているのであって、直接膜に電氣的刺激を与えるものではない。そして、本願明細書中にも刺激の例として電気が選択される旨記載されている。

【請求の範囲 1-2, 4-6, 13-15, 18-20, 22, 23について】

引用文献2には、光増感剤にレーザー光をあてることによって細胞膜にダメージを与え、穴を空ける旨記載されている。

出願人は答弁書において、引用文献2には膜変性体を刺激する際に部材を介して付与する旨開示されていないと主張しているが、光源レーザーはノーマルオブティカルスコプモードでは、答弁書において出願人が主張したとおり117×170マイクロ四方の光を照射するが、光の量をフィルターを選ぶことによってコントロールできる旨記載されている。また、本願明細書第6頁に記載される膜破壊部材、保持体、刺激伝達部材の例として記載されるパッチ電極が引用文献2の図に記載されている（Fig. 1参照）。よって引用文献2においても、部材を介して膜変性体を刺激する旨記載されていると認められる。

【請求の範囲7, 10-12, 16, 21, 25, 26, 30, 31について】

本願上記請求の範囲に係る発明は、国際調査報告に引用された文献1～5に対して進歩性を有する。文献1～5には、光触媒を用いて、膜の少なくとも一部を穿孔する旨が記載されておらず、しかもその点は文献1～5から当業者といえども、容易に想到し得ないものである。

国際調査報告

(法8条、法施行規則第40、41条)
〔PCT18条、PCT規則43、44〕

出願人又は代理人 の書類記号 C 3 1 7 - 0 0 - 3 1	今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知様式(PCT/ISA/220)及び下記5を参照すること。	
国際出願番号 PCT/J P 0 0 / 0 6 0 4 5	国際出願日 (日.月.年) 0 6 . 0 9 . 0 0	優先日 (日.月.年) 0 9 . 0 9 . 9 9
出願人 (氏名又は名称) 株式会社先端科学技術インキュベーションセンター		

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第41条(PCT18条)の規定に従い出願人に送付する。
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 3 ページである。

☐ この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

1. 国際調査報告の基礎

a. 言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願がされたものに基づき国際調査を行った。

☐ この国際調査機関に提出された国際出願の翻訳文に基づき国際調査を行った。

b. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際調査を行った。

☐ この国際出願に含まれる書面による配列表

☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出された書面による配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

2. ☐ 請求の範囲の一部の調査ができない(第I欄参照)。

3. ☐ 発明の単一性が欠如している(第II欄参照)。

4. 発明の名称は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 次に示すように国際調査機関が作成した。

5. 要約は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 第III欄に示されているように、法施行規則第47条(PCT規則38.2(b))の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から1カ月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。

6. 要約書とともに公表される図は、

第 2 図とする。 ☒ 出願人が示したとおりである。

☐ なし

☐ 出願人は図を示さなかった。

☐ 本図は発明の特徴を一層よく表している。

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
Int.Cl⁷ C12M1/00, C12N15/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))
Int.Cl⁷ C12M1/00, C12N15/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
JICSTファイル (JOIS), WPI (DIALOG), BIOSIS (DIALOG)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PX	齋藤 敬 等「光増感作用を利用したマイクロインジュクション」 生体・生理工学シンポジウム論文集 (1999. 10月) 第14巻 第77-80頁	1-8, 13-16, 18-23, 27, 29-31
<u>X</u> A	JP, 8-322548, A (株式会社ニコン) 10. 12月. 1996 (10. 12. 96) ファミリーなし	1-5, 8, 9, 13, 14, 17-19, 24, 27-29 6, 7, 10, 11, 12 15, 16, 20-23, 25, 26, 30, 31

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技术水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

20. 11. 00

国際調査報告の発送日

28.11.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

上條 肇



4 N

9839

電話番号 03-3581-1101 内線 3488

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
<u>X</u> A	Saito T et al. "Light dose and time dependency of photodynamic cell membrane damage" Photochem Photobiol (1998) Vol. 68 No. 5 p. 745-748	1-2, 4-6, 13-15, 18-20, 22, 23 3, 7-12, 16, 17, 21, 24-31
A	喜多山 篤 等「電気穿孔法によるバクテリアへのDNAの導入」 ケミカル・エンジニアリング (1990) 第35巻 第12号 944-948, 978頁	1-31
A	木村 信夫 等「レーザー式セルフプロセッサの開発」 O plus E (1989) 第113号 100-103頁	1-31
A	粕谷 敬宏 等「レーザー細胞手術による遺伝子移入」 レーザー研究 (1987) 第15巻 第8号 624-635頁	1-31